

<循環器科>

① レビューシリーズ6 心房細動の治療

② 折田裕一、清水嘉人

③ 住居晃太郎、村岡裕司*

④ 広島市医師会だより11

⑤ 523: 47-50,2009



と き 平成21年9月16日(水) 19時～
ところ 広島医師会館 3階 健康教育室
司 会 マツダ病院循環器科 住居晃太郎
講 師 マツダ病院循環器科 折田 裕一
マツダ病院循環器科 清水 嘉人
土谷総合病院循環器内科 村岡 裕司

シリーズ6

心房細動の治療

「ガイドラインに則した基本的な治療方針の立て方」

高齢化社会を迎えた我が国において年々増加する心房細動の治療は極めて重要で、もはや循環器専門医のみでは診きれず、一般医とうまく治療連携していくことが不可欠となるでしょう。この度、日本循環器学会において「不整脈を専門としていない一般医師を対象に、日常診療に役立つ治療指針」を目指し、「心房細動治療(薬物)ガイドライン(2008年改訂版)」が改定されました。今回は、①抗不整脈薬治療、②抗血栓療法、③抗不整脈薬単回経口投与方法(Pill-in-the-pocket)、そして④Up-stream療法について説明します。

①では、これまでのガイドラインでは、薬物治療において、使用頻度が高い薬剤を中心に据え、Sicilian Gambitの概念に則した病

態生理学的なアプローチを推奨していましたが、エビデンスに基づいたものではありませんでした。しかし2003年から実施され、2007年3月に公表されたJ-RHYTHM試験が我が国のガイドラインの妥当性を実証することができました。Sicilian Gambitの概念に則した病態生理学的に薬物を選択することにより、予想以上の長期的洞調律維持効果が確認されたこと(定期的に記録した心電図における洞調律の割合：発作性心房細動で2.5年で80%以上、持続性心房細動で2年で50%以上)、抗不整脈薬使用に関わる重篤な副作用の発現率が極めて低かったことなどが確認されました。さらに、その結果、脳梗塞の発症率も低かったことは、我が国での心房細動診療のレベルが高いことを物語っていると言えます。薬物使用の詳細につきましては、次演者の清水先生の抄録をご参照ください。

②では、CHADS 2スコア(Congestive heart failure、Hypertension、Age \geq 75歳、Diabetes mellitus、Stroke/TIA、の有無によるスコア評価)の導入と我が国独自のエビデンスを反映して改定されています。特に僧房弁狭窄症や機械弁は塞栓症のリスクが高く、INR2.0～3.0でのワルファリン療法が推奨され、非弁膜症性心房細動ではCHADS 2スコアによる脳梗塞のリスク評価を行った上で適切な抗血栓療法を選択することが奨励されます。但し、70歳以上では、INRが1.6を切ると重篤な脳梗塞が増加し、INRが2.6を超えると重篤な出血性合併症が急増することからINR1.6～2.6でのコントロールが勧められます。

③とは、薬剤を持ち歩き、必要な状況下、患者自身の判断によりその薬剤を服用させる方法のことです。例えば不整脈発作が1ヶ月間に1回あるかないかといった場合に、その不整脈発作を予防するには、仮に有効な薬剤であったとしても必要以上の薬剤を服用す

ることになります。そこで不整脈発作に服用し、その効果と安全性が確認されている薬剤を症例ごとに検証し、患者自身に携帯させ、必要時に患者自身の判断で頓服させることで、発症早期の薬物使用を可能とし、効果を高めることが期待できます。

④とは、不整脈の発生をもたらす病態そのものの進行を抑える治療戦略のことを言います。心房細動は、心房筋の不応期の短縮などの電気生理学的変化(電気的リモデリング)に加えて心房の拡張や線維化などの構造的変化(構造的リモデリング)が生じて永続性心房細動に移行すると考えられています。レニン・アンジオテンシン系の抑制は、電気的・構造的リモデリングに対して抑制効果があると実験的に示されており、ACE-I、ARBは心房のリモデリングに対し予防効果が期待されています。

最後に、ガイドラインはあくまで治療を選択する上での「指針」であり、最終的診断は、各症例の病態を個別に把握した主治医が下すことであり、ガイドラインに従わない治療が行われたとしても問題はありません。

(折田裕一^{ゆういち})

「抗不整脈薬・ワルファリンの使い方」

抗不整脈薬・ワルファリンの使い方について、抗血栓療法、心拍数調整治療(レートコントロール)、洞調律維持治療(リズムコントロール)に分け、ガイドラインによる治療展開を提示した。

抗血栓療法についてはCHADS₂スコアに基づき、リスク分類を行い、それによりワルファリンの至適投与量を決定する。また、抗血栓療法は持続性心房細動のみならず、発作性心房細動や、心房粗動においても同様に適応される。前回のガイドラインに利用されたアスピリンについては、脳塞栓予防における

効果が否定され、このたびは基本的に除外された。また、除細動においては、血栓塞栓イベントの大半は除細動後10日以内に生じており、その前後にわたり抗血栓療法を行う重要性が強調された。さらに抜歯や白内障手術などの小手術は、抗血栓療法を継続したまま施行し、内視鏡手術の際には大手術に準じて、内服抗血栓療法は中止しへパリン点滴への切り替えや補液を行い対処することが推奨された。

レートコントロールについては、心機能良好例では β 遮断薬や非ジヒドロピリジン系Caチャンネル遮断薬(WPW症候群合併例には禁忌)が、心機能低下例ではジギタリスが用いられる。発作性心房細動に対する予防的ジギタリスの心拍数調整効果は確立されていない。

リズムコントロールについては、血行動態が不安定な場合に電気的除細動の適応であるが、再発を繰り返す例、ジギタリス中毒や低カリウム血症の状態では推奨されない。発症48時間以内の発作性心房細動例では抗不整脈薬の適応であるが、48時間以上経過するも抗凝固療法がされていない場合は、ワルファリンで十分な抗血栓療法を行ってからの投与が望ましい。院外発症の症候性発作性心房細動に対する頓服投与(Pill-in-the-pocket)も推奨された。基礎心疾患を有する例へのIa群およびIc群投与は致死的不整脈を惹起する危険がある。

また、孤立性心房細動に対する予防的投与の場合、発作性と持続性に分類し治療薬が選択される。発作性ではいわゆるIa群の治療薬が選択される。持続性では心拍数コントロールがまず優先され、その上で、Kチャンネル遮断薬が用いられるが、QT延長によるTorsade des pointesなど致死的不整脈の出現やその他の臓器への副作用についても注意が必要である。さらに、基礎心疾患を有

する心房細動では、これら抗不整脈薬によるダウストリーム治療に加え、心房細動の発生病態の進行を抑える治療戦略であるアップストリーム治療の位置づけがなされた。各種ARBによる心房細動発症の予防効果が確立されてきた。(清水嘉人)

「カテーテルアブレーションの実際」

はじめに

近年、循環器領域の中でも、心房細動が注目されるようになってきている。その要因のひとつとして、心房細動をカテーテルにより根治に導く、心房細動アブレーション法が開発され、発展してきたことが挙げられる。

心房細動の発生機序

心房細動が発生する際の電気生理学的所見の検討が、治療法を大きく発展させた。80～90%の症例で、肺静脈内からの異常電気興奮が心房細動発生の引き金になることが明らかになった(図1)。さらに心房細動が進行すると、心房筋に繊維化やイオンチャネルの変化などのリモデリングが生じ、次第に心房細動は頻度、持続時間とも増加し慢性化する。

心房細動のアブレーション治療

1. 方法

上記の所見から、心房細動の主とした治療標的は肺静脈となる。肺静脈入口部周囲を焼灼することにより、肺静脈と左房との電気的交通を離断する肺静脈隔離アブレーションが心房細動アブレーションの原則である(図2)。現在では肺静脈前庭部を含めた「拡大肺静脈隔離」や、肺静脈のみならず左房後壁を含めた隔離を行う「box isolation法」、心房細動中に異常分裂電位記録部位を焼灼していく「CFAEアブレーション法」などが開発されてきている。一部の症例では、肺静脈以外の心房細動発生起源(上大静脈など)を含めた治療が必要となる。土谷総合病院では、症例毎にアブレーション法を吟味し、上記治療法を適応していくオーダーメイドの治療を行っている。

2. 適応

日本循環器学会の心房細動治療(薬物)ガイドライン2008年改訂版では、薬物治療抵抗性の有症候性再発性発作性心房細動や職業上の理由で施行されるアブレーションがⅡa、薬物治療抵抗性の有症候性慢性心房細動がⅡbに位置づけられる(図3)。あくまで心房細動アブレーションはQOL改善のための治療で

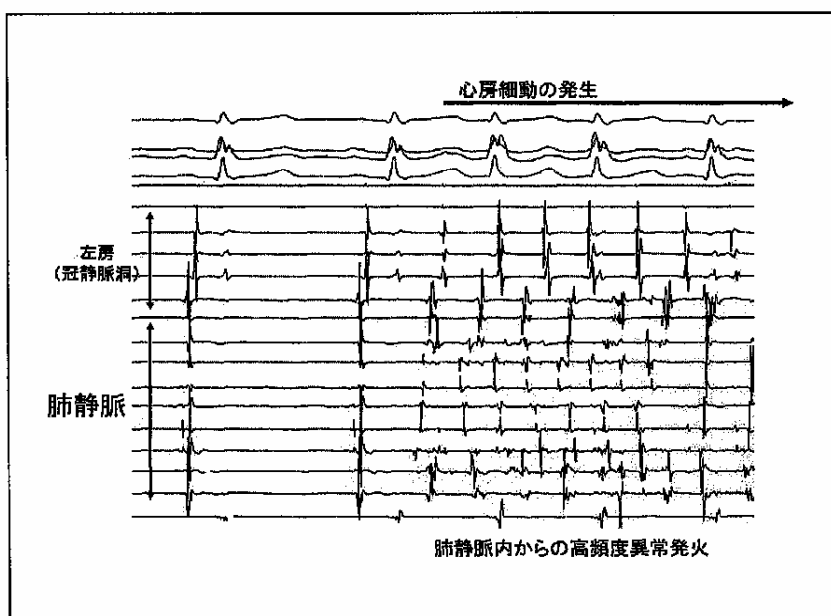


図1
肺静脈内の自発的電気興奮により発生した心房細動

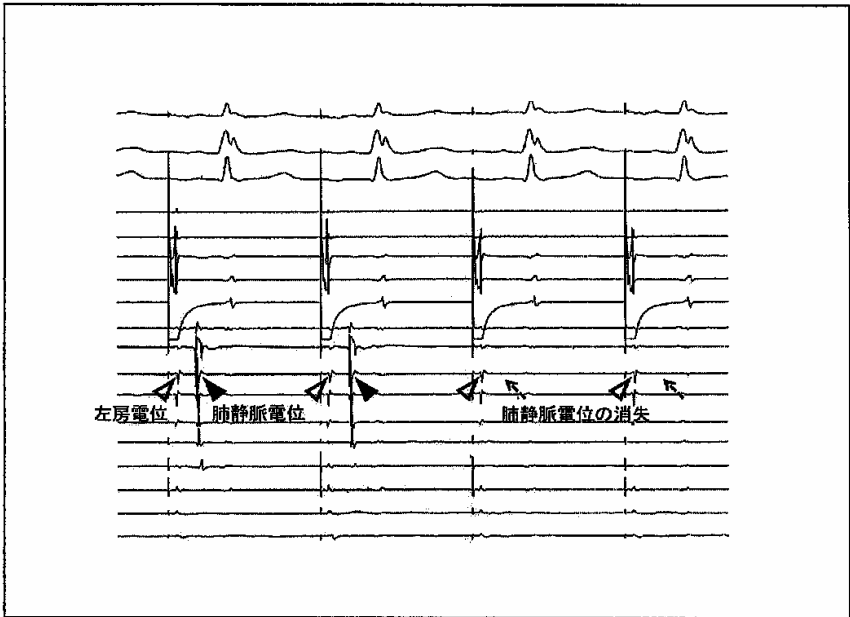


図2
アブレーションによる肺静脈の電
氣的隔離

- Class I**
なし
- Class IIa**
1. 自覚症状またはQOLの低下を伴い、薬物治療抵抗性または副作用のために薬物の使用が困難な再発性発作性心房細動に対するカテーテルアブレーション
 2. パイロット、自衛官等の職業上の理由のために施行されるカテーテルアブレーション
 3. 開胸的外科手術に付随して行われるMaze手術
- Class IIb**
1. 自覚症状またはQOLの低下を伴い、薬物治療抵抗性の慢性心房細動に対するカテーテルアブレーション
- Class III**
1. 自覚症状がなく、薬物治療の有効な慢性心房細動に対するカテーテルアブレーション

図3
不整脈治療(薬物)ガイドライン
(2008年改訂版)における心房細
動に対するカテーテルアブレー
ションの適応

あり、本人が洞調律維持を希望されることが重要である。高度の基礎心疾患や左房径拡大(50mm以上)、75歳以上の年齢、5年以上持続した慢性心房細動などは積極的治療適応から除外される。

3. 治療成績

心房細動アブレーションは熟練を要する手技であり、経験度にもよるが、発作性心房細動で90%程度、慢性心房細動で80%程度の成功率が見込まれる。

4. 生じる合併症

心タンポナーデ、血栓塞栓症、出血性合併症などアブレーションに共通する合併症に加え、肺静脈狭窄、本邦では報告がないが左房食道瘻など重篤な合併症の報告もある。臨床

的に問題となる合併症の発生率は1%程度と考えられる。

おわりに

アブレーション治療において難攻不落の対象であった心房細動が、近年認容できる成功を収めるようになってきている。今後、より簡略、確実かつ安全な治療法に発展することが望まれる。
(村岡裕司)



<循環器科>

- ① 当院における慢性完全閉塞(CTO)に対する冠動脈インターベンション(PCI)の成績
—第 25 回安芸医学会会長賞受賞演題—
- ② 住居晃太郎
- ③ 五明幸彦、清水嘉人、折田裕一
- ④ 安芸地区医師会月報
- ⑤ 425:9-13, 2009

● 第25回 安芸医学会 ●

会長賞受賞演題

当院における慢性完全閉塞（CTO）に対する 冠動脈インターベンション（PCI）の成績

マツダ病院循環器科 住居晃太郎, 五明幸彦, 清水嘉人, 折田裕一

慢性完全閉塞（chronic total occlusion:以下CTO）とは、冠動脈の完全な途絶（TIMI 0 Flow）を認め、閉塞後3ヶ月以上経過していると考えられる冠動脈病変である。

灌流域は、心筋壊死を起こしている可能性があるが、側副血行の発達により壊死を起こしていないこともある。現時点での、同部位に対する治療方針として、冠動脈インターベンション（PCI）、冠動脈バイパス術（CABG）、内服のみの3つの治療方針が考えられる。

CTOに対するPCIには、下記の問題点がある。

1. 低い成功率50～60%
2. 高い再狭窄率バルーンのみで約75%、従来型ステントで25%～35%、薬剤溶出性ステントでは10%未満
3. 手技時間とコストの増加
4. 放射線被曝の増加
5. もともと閉塞した病変であるが、死亡（1%未満）、心筋梗塞（5%未満）、緊急手術などの合併症の報告もある。

なお、不成功の要因の95%はガイドワイヤーかバルーンカテーテルの不通過であるために起こる。

当院でのCTOに対するPCIの適応基準は下記の通りである

CTO病変のみの1枝疾患では：

1. 他覚的な虚血所見；胸痛の自覚症状
2. ある程度の心筋の生存が認められること
3. 成功しそうな病変（60%超）
4. 万一の場合の合併症を考慮して安全に治療できると思われること

CTO病変を含む多枝疾患では、上記に加え：

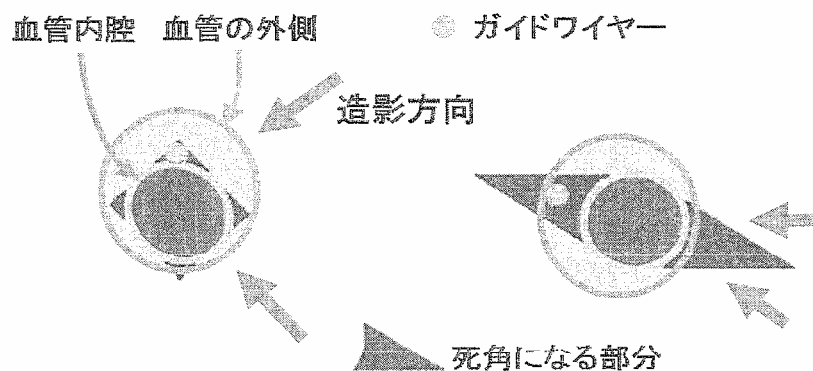
1. 完全血行再建の可能性（CABGと同等の結果が得られる可能性を考慮）
2. 先にCTOを治療し、十分な結果が得られなかった時はCABGに回す
3. CABGが好ましい次の要件がない；左主幹部病変、複雑な合併症をもつ3枝疾患
－左室機能低下、慢性腎不全、左前下行枝近位部を含むCTO、PCIの成功率が低いと予測される多枝疾患を合併するCTO

以上のごとく、CTOに対するPCIは成功率が低く、ガイドワイヤーを閉塞した血管の末梢まで通過させることが成功率をあげるために大切である。その他、バルーンやステント不通過を防ぐ工夫もあるが、今回は時間の関係でガイドワイヤーを通過させる工夫について紹介する。

(1) 直交する2方向からX線透視で確認 (図1)

ガイドワイヤー先端が血管内にあることはもちろんであるが出口あたりに到達したときは先端の目の前に血管がないといつまでも血管の壁(偽腔)を真腔と平行してガイドワイヤーが走行することになる。偽腔が広がり末梢が見えなくなるとそれ以上の治療ができなくなり、不成功で終了する。成功させるために、直交する2方向から確認してガイドワイヤーを操作することが大切である。

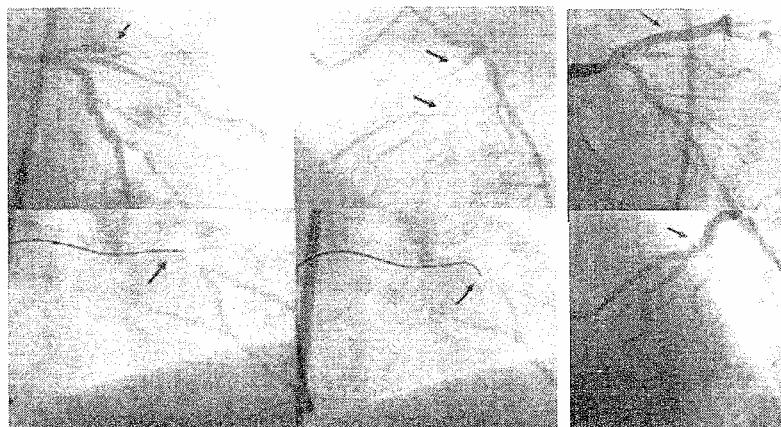
図1 2方向からのガイドワイヤー走行の確認



(2) 対側造影 (図2)

閉塞している血管の末梢には通常別の枝から血流が供給されている。例えば、左前下行枝の閉塞には右冠動脈から血流が来ている。そのため、対側から造影することで末梢の情報が得られ、ガイドワイヤーを真腔に導くことができる。

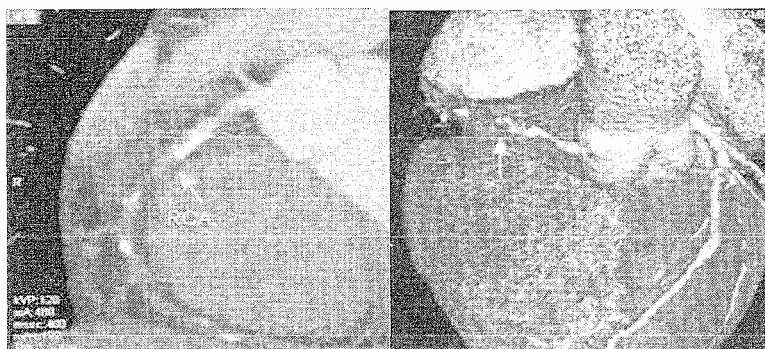
図2 2方向からの対側造影で順行性にガイドワイヤーが真腔を捉えた症例



(3) 冠動脈CTの活用 (図3)

閉塞している血管の情報、末梢の情報など事前に多くの情報を知りうる。例えば、詰まった血管が一番水平に見える角度を選んでおき、手技の際の造影の角度とする。閉塞部位の石灰化の位置と血管内における石灰化の存在する方向を知っておくことはガイドワイヤーを操作する際に非常に参考になる。閉塞部入口部の位置が分からないときもプラークの存在から入り口を推定できる。

図3 CTによるCTO病変の見え方



(4) 先端の尖った固いガイドワイヤーの使用

閉塞部分の入り口と出口には、病理学的に線維性組織や石灰化が強くついていて特に固くなっている。ガイドワイヤーは先端荷重（何グラムの力で先端が曲がるか）で3グラムとか、固いものでは12グラムとか言うのがあり、固いワイヤーほど通過しやすいが、先端のコントロールが悪く血管外まで抵抗なく通過することがある。しかしどうしても入り口や出口を突き破る必要がある時や、途中の石灰化でワイヤーが進まない時に、約30グラムまでの固さで先端が尖った究極のワイヤーを使うことがある。

(5) シーソーワイヤーテクニック

1本のワイヤーが出口付近でどうしても真腔を捉えられない時、1本目のワイヤーを目印にその横から2本目のワイヤーを操作すると真腔を捉えられることがある。この方法の最大のメリットはワイヤー同士が透視で確認できるので造影剤を使わずに微妙な距離感と屈曲の程度を認識し、ガイドワイヤーをコントロールできることである。

(6) 0.010インチ ガイドワイヤー

病病理学的にCTO病変内の約60%に血管内微小血管が存在するといわれており、造影で確認しても非常にかすかな血流が認められることがある。0.010インチは現在開発されている最も細いガイドワイヤーで、先端は細くて柔らかくなっている。CTOの入口部が先細りで「受け口」になっている時はこのワイヤーのみで奥の方まで進むことがある。

(7) レトログレードアプローチ (図4)

対側造影は毛細血管を介する側副血行路を利用して閉塞部末梢の血流を評価する方法である。近年のガイドワイヤーの進歩により、この側副血行を逆行性にガイドワイヤーを進めてCTOを治療する方法が開発された。Kissing Wire Techniqueとって、閉塞部出口にガイドワイヤーを置いておくだけで、順行性のガイドワイヤーをピンポイントに、造影剤を使用することなく、誘導することができる。CTO末梢側の方が、中枢側より、比較的柔らかいと言われており、順行性アプローチでうまく通過しないときは、逆行性ガイドワイヤーで末梢側から閉塞部位を通過させるとうまくいくことがある。

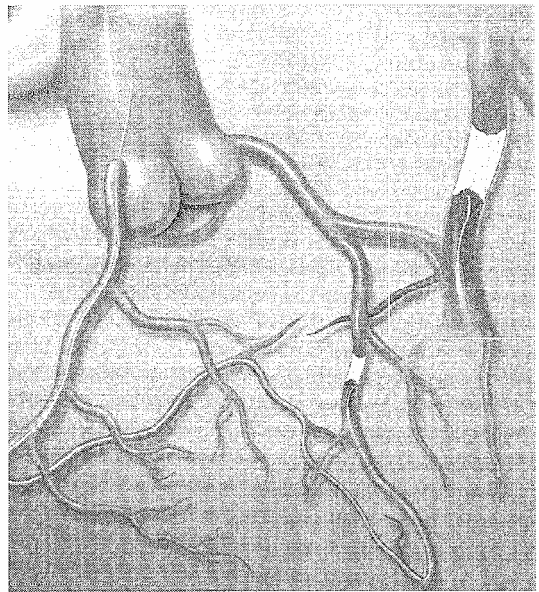


図4 レトログレードアプローチのイメージ
さらにどうしてもガイドワイヤーが交通しないときは偽腔をバルーンで無理矢理拡張させ、繊維組織を破って反対側のガイドワイヤーと交通させる方法もある。レトログレードアプローチは成功率が高くなる手技であるが合併症も多くなる可能性がある。

(8) 血管内超音波の活用

多くのCTOは、分枝の血流があるところまで閉塞が延びてきている。時には、閉塞部が完全に分岐部で途絶しているとき、どこまでが本幹でどこから枝が始まっているのかわからないことがある。本幹閉塞部の入り口と違って、枝の中からガイドワイヤーを突き刺すと動脈穿孔を起こし大出血したり、枝の閉塞から末梢への側副血行供給路を途絶させることになる。分枝がある程度の径がある時は血管内超音波で血管を見ていくと閉塞している本幹の入り口が見つかる。このポイントを透視画像や造影の血管走行から確認してエントリーポイントを決めてガイドワイヤーで貫くことができる。他にも、状況に応じてガイドワイヤーが血管内にあるかどうかを確認するために使うことがある。

当院での2002年1月から2008年10月までのCTOに対するPCIの成績を検討した。

年	症例数	初期成功例	成功率	ガイドワイヤー通過
2002	9	5	55.6%	5 (55.6%)
2003	11	8	72.7%	9 (81.8%)
2004	8	5	62.5%	6 (75.0%)
2005	6	5	83.3%	5 (83.3%)
2006	1	1	100%	1 (100%)
2007	14	8	57.1%	8 (57.1%)
2008	12	9	75.0%	10 (83.3%)

合計 61例 成功41例 成功率 67.2%であった。

報告されている大きな合併症：死亡，心筋梗塞，緊急手術は認めなかった。

枝別治療成績を検討したところ，

左前下行枝25例 成功20例 80.0%，右冠動脈17例 成功11例 64.7%，左回旋枝19例 成功9例 47.4%であり，左前下行枝は成功率が高く，左回旋枝が成功率が最も低かった。左前下行枝が成功すれば，CABGを行う必要が回避されるため，成功の確率の高い症例を選んでいること，左回旋枝は，側副血行路が乏しいことが多く，血管の走行で屈曲も強いこと，心機能改善の関与が比較的小さく，治療適応順位の比較的低いことが多く，他の重要な冠動脈のPCIに引き続いて，試験的に治療を試みたがうまく通過しないで終了したという症例が多く含まれていたために，成績の差が出たものと思われた。

CTO治療に対する戦略が向上し，不成功で終わった症例でも，再治療を行う事によって，近年，不成功の際に外科的治療（CABG）を行わず，前回の不成功の要因を検討し再挑戦することもあり，その成績を検討したところ，

2005年1例 不成功，2006年1例 不成功，2007年1例 成功，2008年3例 成功と再挑戦での成功が認められるようになった。成功例はすべて，レトログレードアプローチで良好な結果が得られた症例であった。

再治療を考慮した治療成績としては

年	症例数	初期成功例	成功率
2005	5	4	80.0%
2006	1	1	100%
2007	11	8	72.7%
2008	11	9	81.8%

と成功率が増加し，過去4年の平均78.6%であった。

この数値は満足の行くものであったが，日本の最高峰の施設では成功率が約85%であるため，当院でも更なる修練が必要と思われた。

まとめ

マツダ病院における慢性完全閉塞に対する治療成績を検討した。2002年から2008年までの成績は67.2%であった。近年，成功率を高めるための新しい治療方針を導入することで，再治療し，良好な結果を得る事のできた症例もケースも増え，過去4年間の成功率は78.6%であった。重大な合併症は認めなかった。不成功の要因は主にガイドワイヤーの不通過であったが，バルーンカテーテルやステント不通過も少なからずあった。左回旋枝の成功率は低値であったが，重要な左前下行枝の治療に関しては80%の成功率であった。日本の最高峰の施設では成功率が約85%であるため，当院でも更なる修練が必要と思われた。

<循環器科>

① 心血管イベントを抑制するために
～最近の大規模臨床試験からの知見～

② 東 幸仁*

③ 松本公治*、橋本正樹*、上田浩徳*、住居晃太郎、石橋克彦*

④ 血圧 別冊

⑤ 15:43-49, 2009

心血管イベントを抑制するために ～最近の大規模臨床試験からの知見～



◆出席者<発言順>

- <司会>東 幸仁 [広島大学大学院医歯薬学総合研究科 心臓血管生理医学 准教授/再生医療部 部長 (兼任)]
- 松本 公治 (済生会広島病院 循環器科 医療部長)
- 橋本 正樹 (県立広島病院 循環器内科 部長)
- 上田 浩徳 (土谷総合病院 心臓血管センター 循環器内科 部長)
- 住居晃太郎 (マツダ株式会社マツダ病院 循環器科 主任部長)
- 石橋 克彦 (中国電力株式会社中電病院 内科 副部長)

東◆わが国の高血圧ガイドライン (JSH) 2009 が発表されました。今日は広島県でご活躍されている循環器の専門医の方々にお集まりいただき、JSH2009 の改訂点、さらには最近の話題でもある ONTARGET 試験と TRANSCEND 試験の知見から、近年の大規模臨床試験の意義について、お話し進めさせていただきます。

①JSH2009 の概要と特徴

東◆JSH2009 の降圧目標値は、若年・中年者で 130/85 mmHg 未満、高齢者は 140/90 mmHg 未満としています。また糖尿病・慢性腎臓病 (CKD) の合併症患者は 130/80 mmHg 未満と定めています。そして新たに、心筋梗塞後患者の降圧目標が設定され、その目標値は 130/80 mmHg 未満とし、さらに脳血管障害の患者は 140/90

mmHg をその降圧目標とすることが加えられました。さらには、JSH2009 では家庭血圧の測定が強調されていますが、これは診療室における血圧から 5 mmHg を引いた値を家庭血圧の基準とみなすものです。

さて、JSH2004 においてはリスクの層別化を、軽症、中等症、重症高血圧と分類していましたが、JSH2009 ではこれに正常高値の血圧群を加え、I 度高血圧、II 度高血圧、III 度高血圧と層別化することにより、正常高値の血圧の患者でもリスクに応じて薬物治療が適応されることになりました (表 1)¹⁾。これが今回の改訂で最も重要な点だと思います。

今回のガイドラインの改訂は、アンジオテンシン II 拮抗薬 (ARB) のエビデンスをもとにしたものであると言っても過言ではありません。とくに主要降圧薬の積極的適応では ARB・アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬の RA 系抑制薬が最も適応とする項目が多く、心房



【東 幸仁先生】

広島大学大学院医歯薬学総合研究科心臓血管生理医学准教授・再生医療部部长

ひがし・ゆきひと
1988年 広島大学医学部医学科卒業
2002年 広島大学大学院医歯薬学総合研究科 助手
2004年 同講師
2006年 同准教授
2009年 再生医療部部长 (兼任)

研究テーマ：循環器疾患における血管内皮機能の役割および血管・心筋再生の臨床的、実験的研究

細動発症の予防においても、その有用性が記されています。さらには蛋白尿、腎不全、糖尿病、メタボリックシンドロームについても、ARB・ACE阻害薬がその第一選択薬として推奨されています。

また本改訂は、糖尿病の治療計画という重要な意味をも有していると思います。JSH2004ではその第一選択薬として、ACE阻害薬、ARB、長時間作用型のCa拮抗薬をあげていましたが、JSH2009においては、130/80 mmHg以上ならば、まず生活習慣の改善と血压管理をおこない、これと同時に薬物治療を開始するように提唱し、Ca拮抗薬を第一選択薬から除外しています。一方、α遮断薬はエビテンスが少ないために、第一選択薬から外されました。

正常高値の血压の患者にもリスクに応じた薬物治療が必要であるとJSH2009は強調していますが、この点に関して、まずは松本先生からご意見をいただきたいとします。

松本◆これまでの多くの大規模臨床試験の結果により、厳格な降圧と臓器保護とを重視する、現在の高血压治療の姿勢が形成されてきたのだと思います。とくに糖尿病を合併した高血压の患者には、心血管病発症リスクがあることがすでに証明されており、厳密な血压コントロールが必要であると言えます。糖尿病を合併した高血压の患者に、Ca拮抗薬を用いたHOT試験では、拡張期血压を80 mmHg以下にコントロールした群が、それ以上の群にくらべて明らかに発症リスクが下がることがわかり、より低い降圧目標を実施することによって心血管

表 1. (診察室) 血压にもとづいたリスク層別化
—JSH2009—

血压分類	正常高値 血压 130-139/ 85-89 mmHg	I度高血压 140-159/ 90-99 mmHg	II度高血压 160-179/ 100-109 mmHg	III度高血压 ≥180/ ≥110 mmHg
リスク層 (血压以外のリスク要因)				
リスク第一層 (危険因子がない)	付加 リスク なし	低リスク	中等リスク	高リスク
リスク第二層 (糖尿病以外の1-2個の危険因子、メタボリックシンドローム*がある)	中等リスク	中等リスク	高リスク	高リスク
リスク第三層 (糖尿病、CKD、臓器障害/心血管病、3個以上の危険因子のいずれかがある)	高リスク	高リスク	高リスク	高リスク

*リスク第二層のメタボリックシンドロームは、予防的観点から以下のように定義する。正常高値以上の血压レベルと腹部肥満(男性85 cm以上、女性90 cm以上)に加え、血糖値異常(空腹時血糖110-125 mg/dl、かつ/または糖尿病に至らない耐糖能異常)、あるいは脂質代謝異常のどちらかを有するもの。両者を有する場合はリスク第三層とする。他の危険因子がなく腹部肥満と脂質代謝異常があれば血压レベル以外の危険因子は2個であり、メタボリックシンドロームとあわせて危険因子3個とは数えない。
太字：改訂点

病発症を抑えられることが証明されました。また、北海道の端野・壮瞥町研究のデータをみても、やはり130/80 mmHg以上の群は、120/80 mmHg未満の至適血压にくらべて心血管病死亡率が高いことが証明されています。このことから、糖尿病を伴った患者は130/80 mmHg以下を降圧目標にすることが非常に重要であると考えています。CKDの患者については、腎疾患の末期腎不全よりも心血管病を発症する確率のほうが高く、また血压が高ければ高いほど腎機能が低下することが証明されており、腎機能低下を予防するにも血压管理が非常に重要です。収縮期血压が130 mmHg以下の群では、末期腎不全に至る割合を抑えることができ、CKDの患者でも収縮期血压を130 mmHg、拡張期を80 mmHg未満にコントロールすることが非常に重要だと思います。蛋白尿を



【松本 公治先生】

済生会広島病院循環器科医療部部长

まつもと・こうじ
1989年 済生会広島病院内科医師
1995年 同病院循環器科医長
2006年 同医療部部长
研究テーマ：生活習慣病、心血管インターベンション、高血压症、心不全

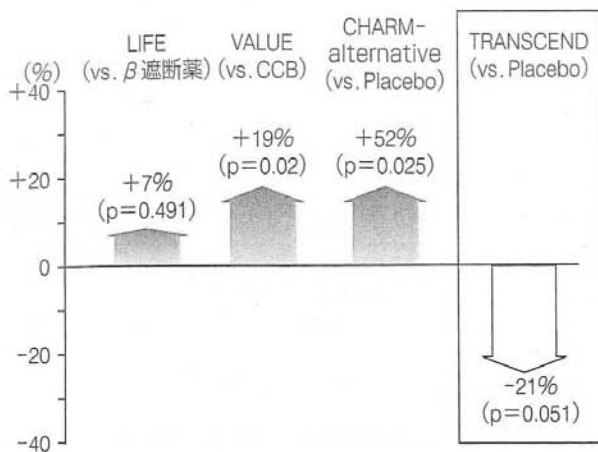


図 1. ARB の心筋梗塞抑制効果^{2)~5)}

有する患者では、さらに厳格な降圧治療で 125/75 mmHg という数値が提唱されていますが、これは臓器障害が進むほど厳格なコントロールが重要であるということです。心筋梗塞を合併した患者、冠動脈疾患を合併した患者については、過剰降圧によって心虚血を発症するおそれがあるので、徐々に血圧を下げて 130/80 mmHg のレベル、あるいはそれ以下にまで下げるべきであろうと考えられます。臓器障害を伴った患者については、厳格に血圧をコントロールすることによってその発症リスクを抑えることができます。

②最近の大規模臨床試験からの知見 —ONTARGET・TRANSCEND 試験

東◆つぎに ONTARGET・TRANSCEND 試験について



【橋本 正樹先生】

県立広島病院循環器内科部長

はしもと・まさき
1986年 広島大学医学部
附属病院救急部集中治療
部助手
1990年 県立広島病院第
一内科副部長
1991年 同医長
1996年 同循環器内科(第
一内科組織変更)医長
2008年 同循環器内科部
長
専門領域：心血管カテー
テルインターベンション、
心臓核医学、心臓救急



【上田 浩徳先生】

土谷総合病院心臓血管セン
ター循環器内科部長

うえだ・ひろのり
1988年 広島大学医学部
医学科卒業
1997年 広島大学大学院
医学研究科内科系専攻卒
業
土谷総合病院循環器内科
医長
2005年 小倉記念病院循
環器科にて研修
2006年 土谷総合病院心
臓血管センター循環器内
科医長
2009年 同部長
研究テーマ：心血管イン
ターベンション、冠動脈
硬化と炎症、PCIと血小
板機能

でご紹介したいと思います。両者はともに ARB と ACE 阻害薬における、心血管イベントの抑制効果の差異を直接比較した大規模臨床試験です。ONTARGET 試験は、テルミサルタン群、ramipril 群、および併用群の 3 群を約 8,500 例ずつに分け、複合心血管イベント(心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死の脳卒中、うっ血性心不全による入院)を主要評価項目、HOPE 試験の評価項目を重点二次評価項目とした、直接比較の非劣性試験です。これと並行しておこなわれた TRANSCEND 試験は、ACE 阻害薬に忍容性の患者、および ACE 阻害薬が使えない患者を対象とし、テルミサルタン群とプラセボ群との心血管保護効果を比較するもので、複合心血管イベントを主要評価項目とし、HOPE 試験の主要評価項目を二次評価項目とする点は ONTARGET 試験と同じです。

2007 年に発表された Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (BPLTTC) においては、ACE 阻害薬のほうが ARB よりも冠動脈疾患の相対リスクが少ないということが示され、これにより ARB は心筋梗塞などの疾患を増やすのではないかと懸念されていました。しかし、この ONTARGET 試験の結果、ARB は ACE 阻害薬 ramipril と同等の心血管合併症イベントの抑制効果を有しており、心筋梗塞に関してもテルミサルタン群と ramipril 群とにまったく差のないことが証明されました。また TRANSCEND 試験では有意



【住居晃太郎先生】

マツダ株式会社マツダ病院
循環器科主任部長

すみい・こうたろう

1988年 土谷総合病院
循環器内科

1991年 広島大学大学院
医学系研究科博士課程

1993年 米国オハイオ州
立シンシナティ大学医学
部客員研究員

1997年 広島大学医学部
附属病院第二内科助手

2001年 マツダ株式会社
マツダ病院循環器科

2003年 同部長

2006年 同主任部長

研究テーマ：カテーテルイ
ンターベンション、動脈
硬化の成因と治療、細胞
電気生理

差はないものの、テルミサルタンはプラセボと比較し21%の心筋梗塞の抑制効果があることを示しました(図1)^{2)~5)}。この心筋梗塞の抑制効果はARBのクラスエフェクトではない可能性があります。

ONTARGET試験について、橋本先生のご意見をいただきたいと思います。

橋本◆われわれが高血圧患者を診る際には、心血管イベントの予防にもっとも注意しますので、その点ramiprilとほぼ同等の成績が出たというのは非常に心強い結果だと思います。また、ACE阻害薬にくらべてARBは冠動脈疾患イベントを起こしやすいのではないかとBPLTTCにおける危惧も、TRANSCEND試験の結果、ARBにはかなりのリスクリダクションがあることがわかり、ARBの不安も払拭されました。しかし、これは日本人におけるデータではないので、日本人によるエビデンスを得たいと望んでいます。

東◆つづきまして、心筋梗塞のリスクの軽減がみられたことについて、上田先生のご意見をお聞かせください。

上田◆心筋梗塞の発症予防には、降圧により目標血圧値を達成させることが非常に大事なことだと思います。HOPE試験ではramiprilが強力に心筋梗塞のリスクを下げたのに対し、ONTARGET試験においてramiprilとテルミサルタンが同等だったということは、非常にインパクトが大きいと思います。TRANSCEND試験に関しては、心筋梗塞の発症のみをみると、有意では無いも

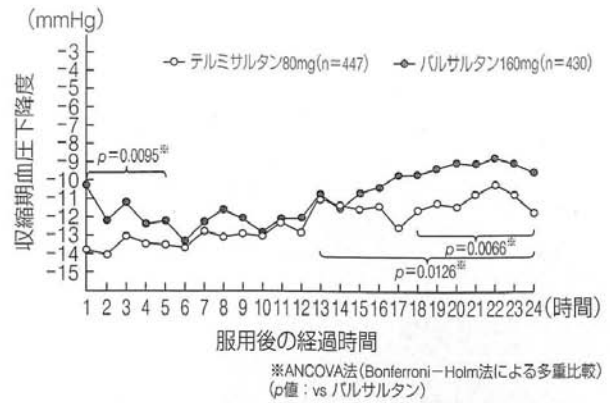


図2. テルミサルタンの24時間の降圧効果
(Lacourcière Y et al, 2004⁶⁾より改変引用)

のプラセボと比較しテルミサルタン群で21%の発症抑制が示されました。これはLIFE試験やVALUE試験、CHARM試験ではなかったデータですので、ARB、とくにテルミサルタンによる心筋梗塞発症抑制効果はあるのではないかと思います。また、ONTARGET試験のサブスタディで、降圧以外のpleiotropic effectとして、推定糸球体濾過量(eGFR)の低下の抑制や、尿アルブミン増加の抑制などが証明されています。これらのことが心血管イベント抑制につながっている可能性があるのではないかと考えています。

③ARBの効果と pleiotropic effect

東◆では、ARBの効果はクラスエフェクトなのか、それとも薬剤固有のものなのか。Ca拮抗薬やβ遮断薬のようにARBについても今後、クラス分けがなされてくるだろうと思います。現在、使用可能なARB製剤は7剤で、これらの薬剤間に効果の差があるかについては、多くの先生が関心を寄せています。そこで、まずは作用持続時間、ことにテルミサルタンにおけるPPAR γ の活性化作用ということをおまえ、それぞれの薬剤による作用の違いについて、住居先生のご解説を賜りたいと思います。

住居◆テルミサルタンとその他ARBとの違いですが、テルミサルタンの特徴は脂溶性のために、血中半減期が非常に長いということです。とくにほぼ100%肝代謝であるため、腎臓が悪い人でも薬物体内動態に影響が

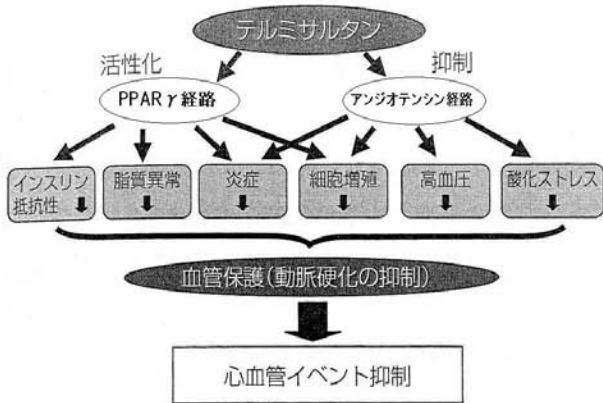


図 3. テルミサルタンの Dual Action

なく、比較的使いやすいと考えられます。また、テルミサルタンによる AT_1 受容体の遮断作用の効果には 24 時間の持続性があり、しっかりとした降圧が期待されています (図 2)⁶⁾。PPAR γ の活性化作用は唯一テルミサルタンのみもっている効果です。in vitro の実験で PPAR γ を発現できる細胞に、各種薬剤を添加して培養したとき、テルミサルタンのみ PPAR γ の活性化作用があることが示されました。このことから PPAR γ による、ほかの ARB にはない pleiotropic effect があつたのではないかと考えられます。そして、テルミサルタンの心血管イベントの抑制に関する仮説ではありますが、PPAR γ を活性化することによって、インスリン抵抗性と脂質異常とを改善し、炎症と細胞増殖を抑える作用があるのではないのでしょうか。また、 AT_1 受容体をブロックすることは、炎症と細胞増殖を抑え、血圧および酸化ストレスを下げる作用があるので、動脈硬化予防や、ひいては心血管イベントを抑制したと考えられます (図 3)。

東◆ どうもありがとうございました。それでは、石橋先生の方から、PPAR γ を含めて、ARB に関するご印象をお聞かせ願えればと思います。

石橋◆ ONTARGET 試験において、割り付け前の対象患者の平均血圧は 141.8/82.1 mmHg であり、試験薬投与 6 週間後の降圧は ramipril 群 6.4/4.3 mmHg、テルミサルタン群 7.4/5.0 mmHg と、降圧の程度はそこまで強くはありません。厳密な降圧こそがゴールドスタンダードという認識がわれわれにはあるわけですが、この試験はそこまで降圧が強くなくても、両者ともしっかりしたリスクリダクションをもつことを示しています。



【石橋 克彦先生】

中国電力株式会社中電病院
内科副部長

いしばし・かつひこ
1987 年 広島大学医学部
附属病院医師
1988 年 広島市民病院、中
国労災病院循環器内科に
勤務
1993 年 テキサス大学医
学部高血圧研究所に留学
1997 年 医学博士取得、現
職
研究テーマ：高血圧、心疾
患全般、生活習慣病

その機序として、住居先生のいわれた PPAR γ などがあがるのだと思います。

われわれは、エビデンスがしっかりしていて、しかも安全に投与できる薬剤を望んでいます。ARB や ACE 阻害薬は、臓器保護の観点から多くの利点が報告されていますし、また ARB には ACE 阻害薬でみられる咳の副作用がほとんどないことも大きな魅力です。両者の心血管イベント抑制効果から推測すると、これら薬剤には、降圧利用に加えて、患者の状態を細胞レベルでよい方向に導くプレコンディショニング的なはたらきがあるのかもしれない。

松本◆ PPAR γ の活性化作用が臨床で、どのくらい反映されているのかは、今はまだわかりません。RA 系抑制では糖尿病発症抑制に関するさまざまなデータが出ていますが、日常診療において RA 系抑制薬とテルミサルタンとのあいだに差を感じることはむずかしいと思います。しかし、高血圧患者は糖尿病を発症するリスクが非常に高く、糖尿病患者は高血圧を合併するリスクが高いということを考え合わせれば、テルミサルタンは有用な薬剤ではないのでしょうか。また診察時には血圧が下がっていても、早朝家庭血圧が 140/90 mmHg と高い患者が多く、やはり 24 時間にわたって降圧することは重要だと思います。いままでは ARB のなかで何を選ぶかという基準はありませんでしたが、降圧の効果が長く持続し、翌朝もある程度降圧しうるのであれば、そのなかでもテルミサルタンを選択してもよいのではないかと感じています。

東◆ つぎに、pleiotropic effect についての、われわれ

の自験例を簡単にお話しさせていただきたいと思えます。これはさきほど住居先生が示されたのと同様ですが、たとえばテルミサルタンのPPAR γ の活性化作用というのは、ピオグリタゾンの3分の1もあります。これは他のARBとの構造上の違いのためであるといわれており、またこれにはアディポネクチンを増やす作用があるともいわれています。血管内皮でみてみますと、テルミサルタンにおけるPPAR γ は、一酸化窒素(NO)合成酵素の活性化によってNOを産生することが知られています。さらに、酸化ストレスの抑制によるNOの不活性化とは相対的にNOの生物学的活性を上げ、そして内皮機能をよくするということが考えられます。また、最近の*Hypertension*誌に、動脈硬化の一番の促進因子である加齢によって、ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)ではPPAR γ の発現自体が低下し、そしてまた、NOを不活性化させる非対称性メチルアルギニン(ADMA)という体内物質を、DDHAが増加させることが報告されています。すなわち加齢とともにNOの産生が低下していくのですが、テルミサルタンによりこれを改善できるということです。テルミサルタンは加齢に伴う生理的な動脈硬化因子をリバースする作用を有しています。

まだ未発表ではありますが、耐糖能異常のある高血圧の患者にテルミサルタンの投与により、内皮機能の改善作用があったというデータもあります。さらに血管内皮の前駆細胞を増やすといった、多面的作用をテルミサルタンは有しており、拡張系のエンドのみならず、収縮系についてもよい影響を与えるようです。ARBには内皮機能の改善、酸化ストレスの抑制、プラスミノゲン活性化因子インヒビター(PAI)-1の低下(血栓抑制)、C反応性蛋白(CRP)減少(血管炎症抑制)の作用があり、さらにテルミサルタンにはPPAR γ を介してアディポネクチンを増加させる作用があります。また、降圧するほどこのような作用を感受でき、ことが、おそらくONTARGET・TRANSCEND試験の結果に反映されたのだと思います。エビデンスの集積がまだまだ必要ですが、ARBはクラスエフェクトではない可能性が示唆されたのではないかと思います。

④今後の高血圧治療

東◆最後に、JSH2009、あるいはRA系抑制薬の大規模臨床試験をふまえ、今後の高血圧治療について簡単にお話いただければと思います。では橋本先生お願いします。

橋本◆今後の治療において何が重要かといえば、血管イベントをいかに抑制するかだと思います。その点、多面的作用のあるテルミサルタンは、有用性が高く、今後エビデンスがそろえば、より使いやすくなると思います。

松本◆若年者の高血圧については看過されがちですが、臓器障害の進行を抑えるためにも、高血圧の人には早期から介入し、血圧を下げる必要があります。降圧にしたがってさらにpleiotropic effectが増えるかもしれないということなので、そういう意味でも早くから介入することが重要です。そして、比較的早期の段階で扱いやすい薬というのが、このARBなのではないでしょうか。

石橋◆まだ症状もなく、臓器障害も少ない方に降圧薬の内服をお願いするわけですから、その方たちに内服のメリットをきちんと説明できるようなデータがたくさん欲しいです。そういう意味で、今回のような大規模臨床試験は非常にありがたいですし、今後の動向にも大きく注目しています。

住居◆Ca拮抗薬が多く使われていた時代から、私はよくARBを使っていましたが、ARBにはCa拮抗薬と同等以上に副作用が少なく、その多面的作用には以前から期待していました。東先生がいわれたように、ARBのなかでもそれぞれが違う作用をもつ点についてのエビデンスはこれから出てくるのでしょうか、とくにテルミサルタンに関する症例がたくさん出てくることを期待しています。

上田◆ONTARGET・TRANSCEND試験の結果から、心血管の高リスク患者の心血管イベント予防には、ARBのなかでもとくにテルミサルタンの投与が、エビデンス的にも妥当ではないかと思えます。ただし心筋梗塞の二次予防、慢性心不全の治療、心不全を合併した患者の心血管イベントの抑制については、やはりまだACE阻害薬のほうがエビデンス的に優位性があるのではないかと

思われます。それを凌駕するようなデータがARBで蓄積されればよいと思います。それから、今回のJSH2009ではARB・ACE阻害薬が心房細動の予防について積極的適応と記されていましたが、長年高血圧がある患者には心房細動を合併することが多いので、これに対してもテルミサルタンの効果があるというデータが出てくればさらによいと思っています。

東◆血圧をしっかりとコントロールし、心血管イベントを抑制することが最も重要だというのが各先生方の共通したご意見でありました。理想的な降圧薬とは、しっかりと血圧コントロールができ、そして長時間作用型であること、また忍容性の問題をクリアした上で、pleiotropic effectと、しっかりとしたエビデンスを有しているものだと思います。心血管イベントの高リスク患者に

対して、イベント抑制効果を示したテルミサルタンが、臨床で使用される意義は非常に高いと思います。本日はありがとうございました。

(2009年 広島)

文 献

- 1) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会：高血圧治療ガイドライン 2009, 日本高血圧学会, 東京, 2009
- 2) Dahlof B *et al* : *Lancet* **359** : 955-1003, 2002
- 3) Julius S *et al* : *Lancet* **363** : 2022-2031, 2004
- 4) Grander CB *et al* : *Lancet* **362** : 772-776, 2003
- 5) TRANSCEND investigators : *Lancet* **372** : 1174-1183, 2008
- 6) Lacourcière Y *et al* : *Blood Press Monit* **9** : 203-210, 2004